

(19)



(11)

EP 1 768 782 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
02.07.2008 Patentblatt 2008/27

(51) Int Cl.:

B01L 1/00 (2006.01)

B01L 7/02 (2006.01)

B25J 21/02 (2006.01)

F25D 23/06 (2006.01)

F25D 3/10 (2006.01)

(21) Anmeldenummer: **05716364.4**

(86) Internationale Anmeldenummer:

PCT/EP2005/003162

(22) Anmeldetag: **24.03.2005**

(87) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 2006/007884 (26.01.2006 Gazette 2006/04)

(54) **KUHLEINRICHTUNG FÜR BIOLOGISCHE PROBEN**

COOLING DEVICE FOR BIOLOGICAL SAMPLES

DISPOSITIF DE REFROIDISSEMENT POUR ECHANTILLONS BIOLOGIQUES

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR
HU IE IS IT LI LT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR**

(30) Priorität: **19.07.2004 DE 102004034827**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
04.04.2007 Patentblatt 2007/14

(73) Patentinhaber: **Fraunhofer-Gesellschaft zur
Förderung der
angewandten Forschung e.V.
80686 München (DE)**

(72) Erfinder:

- **OH, Young-Joo**
66111 Saarbrücken (DE)
- **FUHR, Günter**
13187 Berlin (DE)

• **ZIMMERMANN, Heiko**

c/o IBMT

Ensheimer Strasse 48

66386 St Ingbert (DE)

• **SCHÖN, Uwe**

66540 Neunkirchen (DE)

(74) Vertreter: **Beier, Ralph
v. Bezold & Partner
Patentanwälte
Akademiestrasse 7
80799 München (DE)**

(56) Entgegenhaltungen:

EP-A- 0 301 168

WO-A-20/05010499

US-A- 4 455 842

US-A- 4 680 945

US-A- 5 601 143

US-A1- 2003 066 639

US-A1- 2003 140 648

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents im Europäischen Patentblatt kann jedermann nach Maßgabe der Ausführungsordnung beim Europäischen Patentamt gegen dieses Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

EP 1 768 782 B1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine Kühleinrichtung für biologische Proben, insbesondere für die Untersuchung, Manipulation und Bearbeitung von Kryoproben, gemäß dem Oberbegriff des Anspruchs 1.

[0002] Es ist im Bereich der Biologie, der Pharmakologie, der Medizin und der Biotechnologie bekannt, Proben von biologischem Material unter Aufrechterhaltung der Vitalität des Probenmaterials bei Temperaturen flüssigen Stickstoffs einzufrieren. Derartige Proben werden auch als Kryoproben bezeichnet, wobei die vitalitätserhaltende Lagerung solcher Kryoproben in sogenannten Kryotanks erfolgt, in denen sich flüssiger Stickstoff befindet. Zur Manipulation, Bearbeitung oder Untersuchung der Kryoproben werden diese aus dem Kryotank entnommen und in eine Kühleinrichtung eingeführt, die beispielsweise aus einer Wanne bestehen kann, an deren Boden sich flüssiger Stickstoff befindet, der auch als Stickstoffsee bezeichnet wird und langsam verdampft, so dass die in der Wanne befindliche Kryoprobe weiterhin ausreichend gekühlt wird. Zur Vermeidung eines Ausgasens des flüssigen Stickstoffs in die Umgebungsluft kann hierbei eine durchsichtige Schutzglocke auf die Wanne aufgesetzt werden, wobei sich in der Wandung der Schutzglocke Handschuhmanschetten befinden können, über die eine Bedienungsperson die in der Wanne befindliche Kryoprobe manipulieren kann.

[0003] Nachteilig an der vorstehend beschriebenen bekannten Kühleinrichtung zur Manipulation, Bearbeitung oder Untersuchung von Kryoproben ist die unbefriedigende Temperaturkonstanz und -verteilung innerhalb der Wanne.

[0004] Ein weiterer Nachteil der bekannten Kühleinrichtung ist die Tatsache, dass die Schutzglocke aufgrund des aus dem Stickstoffsee ausgasenden Stickstoffs beschlagen kann, was die Sichtkontrolle wesentlich erschwert.

[0005] Darüber hinaus kann man die Temperatur innerhalb der Wanne bei der bekannten Kühleinrichtung nicht oder nur schwer durch eine Veränderung der in die Wanne eingebrachten Menge flüssigen Stickstoffs einstellen.

[0006] Aus US 2003/066639 A1 ist eine Kühleinrichtung bekannt mit einem Kühlraum, der eine Außenwand und eine metallgitterne Innenwand aufweist, wobei flüssiger Stickstoff als Kühlmedium in den Zwischenraum zwischen Außenwand und Innenwand geleitet wird, um Proben zu kühlen. Ferner ist in dieser Patentanmeldung eine umfangreiche Temperaturregelung offenbart, unter anderem mit einer Heizvorrichtung mit Ventilatoren und Durchlässen zur Gaszirkulation.

[0007] Weiterhin ist aus EP 0 301 168 A eine Kühleinrichtung bekannt mit einer Außenwand und einer Innenwand, wobei die Kühlflüssigkeit in den Zwischenraum beispielsweise der seitlichen Wand eingeleitet wird und wobei die Innenwand für die Kühlflüssigkeit und deren Dampf durchlässig ist. Weiterhin offenbart diese Paten-

tanmeldung Verteilereinrichtungen, um die Kühlflüssigkeit gleichmäßig im Zwischenraum zu verteilen.

[0008] Ferner ist zum Stand der Technik hinzuweisen auf US 5 601 143 A, US 4 680 945 A und US 2003/140648 A1.

[0009] Keine der vorstehend genannten Druckschriften offenbart jedoch die Idee, zwischen der Innenwand und der Außenwand der Kühleinrichtung ein poröses Puffermaterial zur zwischenzeitlichen Aufnahme von Kühlmittel zu verwenden, so dass die bekannten Kühleinrichtungen unbefriedigend arbeiten.

[0010] Der Erfindung liegt deshalb die Aufgabe zugrunde, die eingangs beschriebene Kühleinrichtung entsprechend zu verbessern.

[0011] Eine weiteres Ziel kann darin bestehen, die Temperaturkonstanz in der Kühleinrichtung zu verbessern, die Einstellung der Temperatur zu ermöglichen, die Temperaturverteilung innerhalb der Kühleinrichtung zu optimieren, ein Beschlagen der Schutzglocke zu vermeiden und die Feuchtigkeit in dem Kühlraum zu minimieren.

[0012] Die vorstehend erwähnte Aufgabe wird durch eine Kühleinrichtung gemäß Anspruch 1 gelöst.

[0013] Die Erfindung beruht auf der technischen Erkenntnis, dass die unbefriedigende Temperaturkonstanz und -verteilung innerhalb der Kühlwanne bei der bekannten Kühleinrichtung dadurch verursacht wird, dass sich der aus dem Stickstoffsee ausgasende Stickstoff innerhalb der Kühleinrichtung undefiniert verbreitet, so dass sich die gewünschte Arbeitstemperatur nur schwer erreichen und kaum regeln lässt. Das unkontrollierte Ausgasen von Stickstoff aus dem Stickstoffsee führt darüber hinaus zu dem Beschlagen der aufgesetzten Schutzglocke.

[0014] Die Erfindung umfasst deshalb die allgemeine technische Lehre, einen Stickstoffsee in der Kühleinrichtung zu vermeiden und stattdessen gasförmigen Stickstoff kontrolliert in den Kühlraum einzuleiten.

[0015] Die erfindungsgemäße Kühleinrichtung weist deshalb zur Aufnahme von Kühlgut einen Kühlraum auf, der von einer Innenwandung und einer Außenwandung begrenzt wird, wobei sich zwischen der Innenwandung und der Außenwandung ein Zwischenraum befindet, in den eine Kühlmittelzuleitung mündet. Das Kühlmittel (z.B. flüssiger Stickstoff) wird hierbei also nicht direkt in den Kühlraum eingeleitet, sondern in den Zwischenraum zwischen der Innenwandung und der Außenwandung des Kühlraums, wobei die Innenwandung für das Kühlmittel durchlässig ist, so dass das Kühlmittel aus dem Zwischenraum zwischen der Außenwandung und der Innenwandung durch die Innenwandung hindurch in den Kühlraum eintritt.

[0016] Erfindungsgemäß ist in dem Zwischenraum zwischen der Innenwandung und der Außenwandung des Kühlraums ein Puffermaterial angeordnet, welches das in den Zwischenraum eingeleitete Kühlmittel vorübergehend aufnimmt und kontinuierlich durch die Innenwandung hindurch in den Kühlraum abgibt.

[0017] Das Puffermaterial ist deshalb porös, um bei-

spielsweise flüssigen Stickstoff zwischenspeichern zu können.

[0018] Die Außenwandung des Kühlraums ist im Gegensatz zu der Innenwandung des Kühlraums vorzugsweise für das Kühlmittel undurchlässig, um ein Austreten des Kühlmittels nach außen in die Umgebung zu verhindern. Darüber hinaus ist die Außenwandung vorzugsweise thermisch isolierend, um eine Abkühlung der Umgebung bzw. eine Erwärmung der Kühleinrichtung zu vermeiden.

[0019] Die Innenwandung des Kühlraums besteht dagegen vorzugsweise aus einem thermisch leitfähigen Material, wie beispielsweise Metall, um den Wärmeübergang von dem innenliegenden Kühlraum auf das in dem Zwischenraum befindliche Kühlmittel zu verbessern. Darüber hinaus ist es vorteilhaft, wenn das Material der Innenwandung nicht nur eine gute thermische Leitfähigkeit aufweist, sondern auch eine hohe spezifische Wärmekapazität hat, so dass die Innenwandung mit ihrer Wärmekapazität als thermischer Puffer unerwünschten Temperaturschwankungen entgegenwirkt.

[0020] In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung ist die Innenwandung im Wesentlichen gitterförmig, so dass das in dem Zwischenraum befindliche Kühlmittel weitgehend ungehindert in den Kühlraum ausgasen kann.

[0021] Weiterhin ist der Kühlraum in einem bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung wannenförmig und weist an seiner Oberseite einen umlaufenden Rand auf, wobei die Kühlmittelzuleitung vorzugsweise einen Kühlmittelverteiler aufweist, der sich entlang dem umlaufenden Rand des Kühlraums erstreckt und das Kühlmittel über seine Länge verteilt in den Zwischenraum zwischen der Innenwandung und der Außenwandung des Kühlraums einleitet. Das Kühlmittel wird hierbei also gleichmäßig in den Zwischenraum zwischen der Innenwandung und der Außenwandung des Kühlraums eingeleitet, was vorteilhaft zu einer gleichmäßigen Temperaturverteilung in dem Kühlraum führt, da der Kühlraum von allen Seiten gleichmäßig gekühlt wird.

[0022] Darüber hinaus besteht im Rahmen der Erfindung die Möglichkeit, dass in dem Kühlraum ein Heizelement angeordnet ist, um den Kühlraum zu erwärmen oder das in dem Kühlraum befindliche Kühlgut zu aufzutauen. Vorzugsweise ist dieses Heizelement unter bzw. in einer Heizplatte angeordnet, wobei die Heizplatte vorzugsweise mehrere Durchlässe aufweist, die eine Gaszirkulation ermöglichen.

[0023] Wie bei der eingangs beschriebenen bekannten Kühleinrichtung besteht auch bei der erfindungsgemäßen Kühleinrichtung die Möglichkeit, auf den Kühlraum eine abnehmbare Schutzglocke aufzusetzen, um das Eindringen von Feuchtigkeit in den Kühlraum zu vermeiden. Vorzugsweise ist diese Schutzglocke mindestens teilweise durchsichtig, um eine Sichtkontrolle des in dem Kühlraum befindlichen Kühlguts zu ermöglichen.

[0024] In einem bevorzugten Ausführungsbeispiel der Erfindung weist die Schutzglocke eine Probenschleuse

auf, durch die das Kühlgut in den Kühlraum eingeführt bzw. aus dem Kühlraum entnommen werden kann, wobei die Probenschleuse einen Wärmeaustausch mit der Umgebung weitgehend verhindert.

[0025] Ferner kann an der Unterseite der Schutzglocke und/oder an der Oberseite des Kühlraums ein Kaltgasauslass angeordnet sein, über den Kühlmittel oder Kaltgas aus dem Kühlraum entweichen kann. Dieser Kaltgasauslass verursacht einen großen Temperaturgradienten in der Höhe des Kaltgasauslasses, wobei die Temperatur oberhalb des Kaltgasauslasses wesentlich höher ist als unterhalb des Kaltgasauslasses. Auf diese Weise wird vorteilhaft ein Beschlagen der Schutzglocke verhindert.

[0026] Weiterhin erfolgt im Rahmen der Erfindung vorzugsweise eine Regelung der Temperatur in dem Kühlraum. Hierzu weist die erfindungsgemäße Kühleinrichtung vorzugsweise einen in dem Kühlraum angeordneten Temperatursensor auf, um die Temperatur in dem Kühlraum zu messen bzw. zu regulieren. Als Stellglied zur Temperatureinstellung ist dann vorzugsweise ein steuerbares Kühlmittelventil vorgesehen, das die Menge des zugeführten Kühlmittels bzw. den Kühlmittelstrom einstellt. Die eigentliche Temperaturregelung erfolgt dann durch einen Temperaturregler, der eingangsseitig mit dem Temperatursensor verbunden ist und ausgangseitig das Kühlmittelventil entsprechend einem vorgegebenen Temperatur-Sollwert ansteuert.

[0027] Die Ansteuerung des Kühlmittelventils durch den Temperaturregler kann hierbei über einen Taktgeber erfolgen, der das Kühlmittelventil abwechselnd öffnet und schließt, wobei die Öffnungs- und Schließzeiten des Kühlmittelventils von dem Taktgeber vorgegeben und von dem Temperaturregler eingestellt werden. Die Kühlmittelzufuhr erfolgt hierbei also diskontinuierlich, indem das Kühlmittelventil abwechselnd öffnet und schließt.

[0028] Vorzugsweise ist der Temperatursensor zur Erfassung der Temperatur in dem Kühlraum hierbei auf der Bearbeitungsposition des Kühlraums angeordnet, um die optimale Bearbeitungstemperatur in dem Kühlraum zu messen bzw. zu regulieren.

[0029] Der Temperaturregler regelt die Temperatur in dem Kühlraum deshalb vorzugsweise so, dass sich am Boden des Kühlraums kein Kühlmittelsee bildet.

[0030] Ferner ist zu erwähnen, dass es sich bei dem Kühlmittel vorzugsweise um flüssigen Stickstoff handelt, wobei die Erfindung jedoch nicht auf Stickstoff als Kühlmittel beschränkt ist, sondern auch mit anderen flüssigen oder gasförmigen Kühlmitteln realisierbar ist, die in den Zwischenraum zwischen der Innenwandung und der Außenwandung des Kühlraums eingeleitet werden können.

[0031] Die erfindungsgemäße Kühleinrichtung kann für verschiedene Temperaturbereiche eingesetzt werden, wie beispielsweise bei Temperaturen von ungefähr -150°C, -130°C, -80°C, -40°C, +4°C oder +37°C, wobei die vorstehend erwähnten Temperaturbereiche beispielsweise eine Bandbreite von $\pm 10^\circ\text{C}$, $\pm 5^\circ\text{C}$ oder $\pm 2^\circ\text{C}$ umfassen können. Eine Temperatur von 37°C ist

vorteilhaft, weil die Wachstumstemperatur von biologischen Zellen dann optimal ist. Eine Temperatur von +4 °C bietet dagegen den Vorteil, dass die physiologischen Prozesse in den Zellen verlangsamt sind. Bei einer Manipulation von Zellen bei einer Temperatur von weniger als 4 °C ist die Zellschädigung geringer (z.B. mit Tropsia und DMSO).

[0032] Schließlich umfasst die Erfindung nicht nur die vorstehend beschriebene Kühleinrichtung als Gerät, sondern auch die Verwendung einer solchen Kühleinrichtung zur Untersuchung, Bearbeitung und/oder Manipulation einer Kryoprobe.

[0033] Andere vorteilhafte Weiterbildungen der Erfindung sind in den Unteransprüchen gekennzeichnet oder werden nachstehend zusammen mit der Beschreibung des bevorzugten Ausführungsbeispiels der Erfindung anhand der Figuren näher erläutert. Es zeigen:

- Figur 1 eine Perspektivansicht eines bevorzugten Ausführungsbeispiels der erfindungsgemäßen Kühleinrichtung mit einer aufgesetzten Schutzglocke,
- Figur 2 eine Perspektivansicht der Schutzglocke aus Figur 1 im abgenommenen Zustand,
- Figur 3 eine Querschnittsansicht der Wandstruktur des Kühlraums bei der Kühleinrichtung aus Figur 1,
- Figur 4 eine vereinfachte perspektivische Darstellung der Kühlmittelzufuhr bei der Kühleinrichtung aus Figur 1 sowie
- Figur 5 ein regelungstechnisches Ersatzschaltbild der Kühleinrichtung aus Figur 1.

[0034] Das in den Zeichnungen dargestellte Ausführungsbeispiel einer erfindungsgemäßen Kühleinrichtung 1 dient zur Temperierung eines Kühlraums zur Aufnahme von Kryoproben bei einer Untersuchung, Manipulation und/oder Bearbeitung.

[0035] Hierzu weist die Kühleinrichtung 1 eine Kryowanne 2 mit einem wannenförmigen, oben offenen Kühlraum 3 auf, wobei auf die Kryowanne 2 eine abnehmbare Schutzglocke 4 aufgesetzt ist, die das Eindringen von Feuchtigkeit aus der Umgebung in den Kühlraum verhindert und detailliert in Figur 2 dargestellt ist.

[0036] Die Schutzglocke 4 weist zur Einführung der Kryoproben in den Kühlraum 3 und zur Entnahme der Kryoproben aus dem Kühlraum 3 eine Probenschleuse 5 auf, die seitlich an der Schutzglocke 4 angebracht ist und beim Einführen der Kryoproben bzw. bei der Entnahme der Kryoproben einen Wärmeaustausch mit der Umgebung weitgehend verhindert und die Feuchtigkeit in dem Kühlraum 3 minimiert.

[0037] Weiterhin weist die Schutzglocke 4 an ihrer Oberseite eine Lampe 6 auf, um den Kühlraum 3 zu be-

leuchten und die Manipulation der in dem Kühlraum 3 befindlichen Kryoproben dadurch zu erleichtern.

[0038] Die Schutzglocke 4 selbst besteht hierbei aus einem durchsichtigen Material, was eine einfache Sichtkontrolle durch eine Bedienungsperson erlaubt.

[0039] An der abgeschrägten Vorderseite der Schutzglocke 4 befinden sich zwei herkömmliche Handschuhmanschetten 7, 8, durch die eine Bedienungsperson die in dem Kühlraum 3 befindlichen Kryoproben ohne Gas-austausch manipulieren kann.

[0040] Ferner befinden sich an der Rückseite der Schutzglocke 4 unten zwei Öffnungen 9, über die Kaltgas aus der Schutzglocke 4 austreten kann. Die beiden Öffnungen 9 haben zur Folge, dass sich in der Höhe der beiden Öffnungen 9 ein großer Temperaturgradient einstellt, da Kaltgas aus den beiden Öffnungen 9 nach außen entweicht. Die Atmosphäre in der Schutzglocke 4 oberhalb der Öffnungen 9 ist deshalb wesentlich wärmer als unterhalb der Öffnungen 9, was einem Beschlagen der Innenwände der Schutzglocke 4 entgegenwirkt.

[0041] An der Oberseite der Kryowanne 2 befindet sich an der an der Vorderseite weiterhin ein Bedien- und Anzeigefeld 10, an dem die Temperatur in dem Kühlraum 3 angezeigt und eingestellt werden kann.

[0042] Die Kühlung des Kühlraums 3 erfolgt hierbei durch flüssigen Stickstoff, der aus einem Stickstofftank (z.B. einem Apollo-Behälter) über eine Stickstoffleitung 11 zugeführt wird, wobei die Stickstoffleitung 11 nicht direkt in den Kühlraum 3 mündet, um die Bildung eines Stickstoffsees am Boden des Kühlraums 3 zu vermeiden. Stattdessen mündet die Stickstoffleitung 11 über ein elektrisch steuerbares Kühlmittelventil 12 in eine Kühlmittelzuleitung 13, wobei sich die Kühlmittelzuleitung 13 entlang dem umlaufenden Rand des wannenförmigen Kühlraums 3 erstreckt und den flüssigen Stickstoff über die Länge verteilt abgibt.

[0043] Der Kühlraum 3 ist hierbei von einer aus Metall bestehenden, gitterförmigen Innenwandung 14 begrenzt, die von einer Außenwandung 15 umschlossen wird, wobei die Innenwandung 14 und die Außenwandung 15 einen Zwischenraum einschließen, in dem ein Puffermaterial 16 angeordnet ist. Die Kühlmittelzuleitung 13 ist in seitlicher Richtung zwischen der Innenwandung 14 und der Außenwandung 15 oberhalb des Puffermaterials 16 angeordnet und weist nach unten gerichtete Austrittsöffnungen auf, durch die flüssiger Stickstoff aus dem Inneren der Kühlmittelzuleitung 13 in das Puffermaterial 16 abgegeben wird. Das Puffermaterial 16 absorbiert den flüssigen Stickstoff und gibt diesen kontinuierlich durch die gitterförmige Innenwandung 14 hindurch in den Kühlraum 3 ab.

[0044] Das Kühlmittelventil 12 arbeitet hierbei diskontinuierlich, indem das Kühlmittelventil 12 entweder schließt oder öffnet.

[0045] Die Ansteuerung des Kühlmittelventils 12 erfolgt hierbei durch einen Taktgeber 17, wobei die Öffnungszeit T_{AUF} und die Schließzeit T_{ZU} für das Kühlmittelventil 12 von einem Regler 18 vorgegeben werden,

um das Kühlmittel zu dosieren.

[0046] Die Regelung erfolgt hierbei in Abhängigkeit von der Temperatur in dem Kühlraum 3, die von einem Temperatursensor 19 gemessen wird, wobei der Temperatursensor 19 an der Bearbeitungsposition des Kühlraums 3 angeordnet ist.

[0047] Der Temperatursensor 19 misst deshalb eine Temperatur T_{IST} und liefert diese an einen Subtrahierer 20 weiter, der als weitere Eingangsgröße einen Sollwert T_{SOLL} für die Temperatur in dem Kühlraum 3 erhält und eine Soll-Ist-Abweichung ΔT berechnet.

[0048] Der Regler 18 stellt die Öffnungszeit T_{AUF} und die Schließzeit T_{ZU} für das Kühlmittelventil 12 dann so ein, dass die gewünschte Temperatur (z.B. -130°C) in dem Kühlraum 3 herrscht, ohne dass sich am Boden des Kühlraums 3 ein Stickstoffsee bildet.

[0049] Weiterhin ist auf dem Boden des Kühlraums 3 eine Heizplatte 21 angeordnet, die eine Beheizung der Kryoprobe und des Kühlraums 3 ermöglicht.

[0050] In der Heizplatte 21 sind hierbei zahlreiche senkrecht durchgehende Durchlässe 22 angeordnet, die eine Gaszirkulation ermöglichen.

[0051] Die Erfindung ist nicht auf das vorstehend beschriebene Ausführungsbeispiel beschränkt. Vielmehr ist eine Vielzahl von Varianten und Abwandlungen möglich, die ebenfalls von dem Erfindungsgedanken Gebrauch machen und deshalb in den Schutzbereich fallen.

Bezugszeichenliste:

[0052]

- | | |
|------|-------------------------|
| 1 | Kühleinrichtung |
| 2 | Kryo-Wanne |
| 3 | Kühlraum |
| 4 | Schutzglocke |
| 5 | Probenschleuse |
| 6 | Lampe |
| 7, 8 | Handschuhmanschetten |
| 9 | Öffnungen |
| 10 | Bedien- und Anzeigefeld |
| 11 | Stickstoffleitung |
| 12 | Kühlmittelventil |
| 13 | Kühlmittelzuleitung |
| 14 | Innenwandung |
| 15 | Außenwandung |
| 16 | Puffermaterial |
| 17 | Taktgeber |
| 18 | Regler |
| 19 | Temperatursensor |
| 20 | Subtrahierer |
| 21 | Heizplatte |
| 22 | Durchlässe |

Patentansprüche

1. Kühleinrichtung (1) zur Kühlung eines Kühlguts, ins-

besondere für die Untersuchung, Manipulation und/oder Bearbeitung von Kryoprobe, mit

- einem Kühlraum (3) zur Aufnahme des Kühlguts,
- einer den Kühlraum (3) begrenzenden Innenwandung (14), wobei die Innenwandung (14) für das Kühlmittel durchlässig ist,
- einer Außenwandung (15),
- einem Zwischenraum zwischen der Außenwandung (15) und der Innenwandung (14) sowie
- einer Kühlmittelzuleitung (11, 13) zur Einleitung eines Kühlmittels, wobei die Kühlmittelzuleitung (11, 13) in den Zwischenraum zwischen der Innenwandung (14) und der Außenwandung (15) mündet und das Kühlmittel in den Zwischenraum einleitet,

dadurch gekennzeichnet, dass

- in dem Zwischenraum ein Puffermaterial (16) angeordnet ist, welches das in den Zwischenraum eingeleitete Kühlmittel vorübergehend aufnimmt und kontinuierlich durch die Innenwandung (14) hindurch in den Kühlraum (3) abgibt und
- das Puffermaterial (16) porös ist.

2. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Innenwandung (14) im Wesentlichen gitterförmig ist.
3. Kühleinrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Innenwandung (14) aus einem thermisch leitfähigen Material besteht.
4. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 3, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Innenwandung (14) im Wesentlichen aus Metall besteht.
5. Kühleinrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Kühlraum (3) wannenförmig ist und an seiner Oberseite einen umlaufenden Rand aufweist.
6. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Kühlmittelzuleitung (11, 13) einen Kühlmittelverteiler (13) aufweist, der sich entlang dem umlaufenden Rand des Kühlraums (3) erstreckt und das Kühlmittel über seine Länge verteilt in den Zwischenraum einleitet.
7. Kühleinrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** in dem Kühlraum (3) ein Hezelement (21) angeordnet ist.

8. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Heizelement unter einer Heizplatte (21) angeordnet ist, wobei die Heizplatte (21) mehrere Durchlässe (22) aufweist, die eine Gaszirkulation ermöglichen.

5

9. Kühleinrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** auf den Kühlraum (3) eine abnehmbare Schutzglocke (4) aufgesetzt ist.

10

10. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Schutzglocke (4) mindestens teilweise durchsichtig ist.

15

11. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 9 oder 10, **dadurch gekennzeichnet, dass** die Schutzglocke (4) eine Probenschleuse (5) aufweist.

12. Kühleinrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** an der Unterseite der Schutzglocke (4) und/oder an der Oberseite des Kühlraums (3) ein Kaltgasauslass (9) angeordnet ist, über den Kühlmittel und/oder Kaltgas aus dem Kühlraum (3) entweichen kann.

20

25

13. Kühleinrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet durch**

- einen in dem Kühlraum (3) angeordneten Temperatursensor (19) zur Messung der Temperatur in dem Kühlraum (3),
- einem steuerbaren Kühlmittelventil (12) zur Einstellung der Menge des zugeführten Kühlmittels,
- einen Temperaturregler (18) zur Regelung der Temperatur in dem Kühlraum (3), wobei der Temperaturregler (18) eingangsseitig mit dem Temperatursensor (19) und ausgangsseitig mit dem Kühlmittelventil (12) verbunden ist.

30

35

40

14. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Temperaturregler (18) über einen Taktgeber (17) mit dem Kühlmittelventil (12) verbunden ist, wobei der Taktgeber (17) das Kühlmittelventil (12) abwechselnd öffnet und schließt.

45

15. Kühleinrichtung (1) nach Anspruch 13 oder 14, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Temperatursensor (19) an einer Bearbeitungsposition in dem Kühlraum (3) angeordnet ist.

50

16. Kühleinrichtung (1) nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet, dass** das Kühlmittel flüssiger Stickstoff ist.

55

17. Verwendung einer Kühleinrichtung (1) nach einem

der vorhergehenden Ansprüche zur Untersuchung, Bearbeitung und/oder Manipulation einer Kryoprobe.

Claims

1. Cooling device (1) for cooling material to be cooled, in particular for examining, handing and/or processing cryosamples, having

- a cooling chamber (3) for receiving the material to be cooled,
- an interior wall (14) which delimits the cooling chamber (3), the interior wall (14) being permeable for the coolant,
- an exterior wall (15),
- an intermediate chamber between the exterior wall (15) and the interior wall (14) and
- a coolant supply line (11, 13) for introducing a coolant, the coolant supply line (11, 13) opening into the intermediate chamber between the interior wall (14) and the exterior wall (15) and introducing the coolant into the intermediate chamber,

characterised in that

- a buffer material (16) is disposed in the intermediate chamber, which buffer material temporarily absorbs the coolant which is introduced into the intermediate chamber and continually releases said coolant through the interior wall (14) into the cooling chamber (3) and
- the buffer material (16) is porous.

2. Cooling device (1) according to claim 1, **characterised in that** the interior wall (14) is substantially grating-shaped.

3. Cooling device (1) according to one of the preceding claims, **characterised in that** the interior wall (14) is made of a thermally conductive material.

4. Cooling device (1) according to claim 3, **characterised in that** the interior wall (14) is made substantially of metal.

5. Cooling device (1) according to one of the preceding claims, **characterised in that** the cooling chamber (3) is trough-shaped and has a circumferential edge on its upper side.

6. Cooling device (1) according to claim 5, **characterised in that** the coolant supply line (11, 13) has a coolant distributor (13) which extends along the circumferential edge of the cooling chamber (3) and introduces the coolant into the intermediate chamber

distributed over the length of said distributor.

7. Cooling device (1) according to one of the preceding claims, **characterised in that** a heating element (21) is disposed in the cooling chamber (3). 5
8. Cooling device (1) according to claim 7, **characterised in that** the heating element is disposed below a heating plate (21), the heating plate (21) having a plurality of passages (22) which makes a gas circulation possible. 10
9. Cooling device (1) according to one of the preceding claims, **characterised in that** a removable protective cover (4) is placed on the cooling chamber (3). 15
10. Cooling device (1) according to claim 9, **characterised in that** the protective cover (4) is at least partially transparent. 20
11. Cooling device (1) according to claim 9 or 10, **characterised in that** the protective cover (4) has a sample double door system (5). 25
12. Cooling device (1) according to one of the preceding claims, **characterised in that**, on the underside of the protective cover (4) and/or on the upper side of the cooling chamber (3), a cold gas outlet (9) is disposed, via which the coolant and/or cold gas can escape from the cooling chamber (3). 30
13. Cooling device (1) according to one of the preceding claims, **characterised by**
 - a temperature sensor (19) for measuring the temperature in the cooling chamber (3), which temperature sensor is disposed in the cooling chamber (3), 35
 - a controllable coolant valve (12) for adjusting the quantity of supplied coolant, 40
 - a temperature regulator (18) for regulating the temperature in the cooling chamber (3), the temperature regulator (18) being connected on the inlet side to the temperature sensor (19) and on the outlet side to the coolant valve (12). 45
14. Cooling device (1) according to claim 13, **characterised in that** the temperature regulator (18) is connected via a clock generator (17) to the coolant valve (12), the clock generator (17) alternately opening and closing the coolant valve (12). 50
15. Cooling device (1) according to claim 13 or 14, **characterised in that** the temperature sensor (19) is disposed at a processing position in the cooling chamber (3). 55
16. Cooling device (1) according to one of the preceding

claims, **characterised in that** the coolant is liquid nitrogen.

17. Use of a cooling device (1) according to one of the preceding claims for examining, processing and/or handling a cryosample.

Revendications

1. Dispositif de refroidissement (1) servant à refroidir un produit à refroidir, en particulier pour l'analyse, la manipulation et/ou le traitement d'échantillons cryogéniques, comprenant :

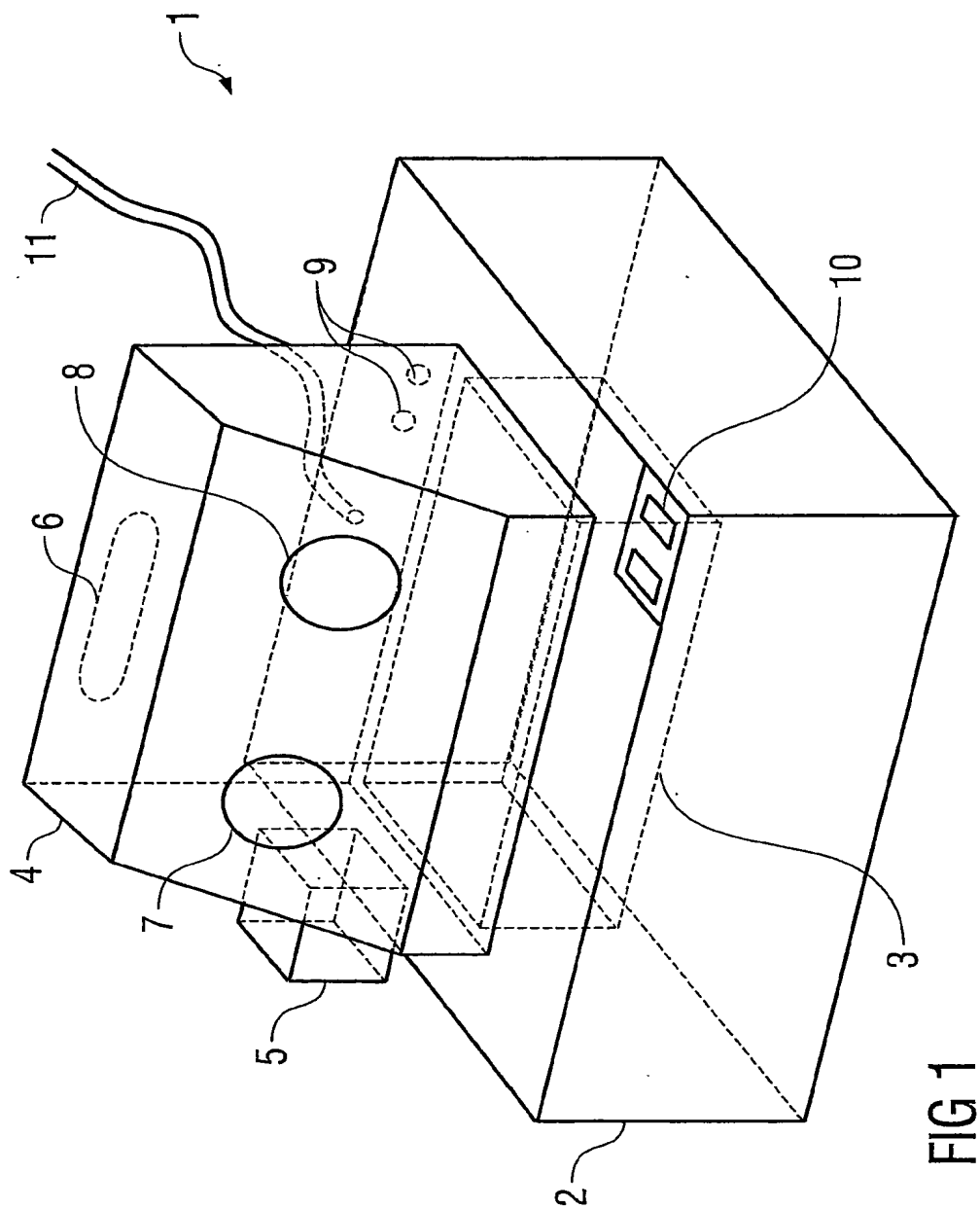
- un espace de refroidissement (3) destiné à recevoir le produit à refroidir,
- une paroi intérieure (14) délimitant l'espace de refroidissement (3), la paroi intérieure (14) étant perméable au fluide de refroidissement,
- une paroi extérieure (15),
- un espace intermédiaire entre la paroi extérieure (15) et la paroi intérieure (14) ainsi
- qu'une conduite d'amenée de fluide de refroidissement (11, 13) servant à introduire un fluide de refroidissement, la conduite d'amenée de fluide de refroidissement (11, 13) débouchant dans l'espace intermédiaire entre la paroi intérieure (14) et la paroi extérieure (15), et alimentant le fluide de refroidissement dans l'espace intermédiaire,

caractérisé en ce que

- dans l'espace intermédiaire est disposé un matériau tampon (16), lequel absorbe temporairement le fluide de refroidissement alimenté dans l'espace intermédiaire, et le transfère continuellement dans l'espace de refroidissement (3) en le faisant passer à travers la paroi intérieure (14) et **en ce que**
 - le matériau tampon (16) est poreux.
2. Dispositif de refroidissement (1) selon la revendication 1, **caractérisé en ce que** la paroi intérieure (14) a sensiblement la forme d'une grille.
 3. Dispositif de refroidissement (1) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** la paroi intérieure (14) se compose d'un matériau thermiquement conducteur.
 4. Dispositif de refroidissement (1) selon la revendication 3, **caractérisé en ce que** la paroi intérieure (14) est essentiellement en métal.
 5. Dispositif de refroidissement (1) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé**

en ce que l'espace de refroidissement (3) a la forme d'une cuvette et comporte sur sa face supérieure un bord périphérique.

6. Dispositif de refroidissement (1) selon la revendication 5, **caractérisé en ce que** la conduite d'amenée de fluide de refroidissement (11, 13) comprend un distributeur de fluide de refroidissement (13), lequel s'étend le long du bord périphérique de l'espace de refroidissement (3) et introduit le fluide de refroidissement, réparti sur sa longueur, dans l'espace intermédiaire. 5
7. Dispositif de refroidissement (1) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce qu'**un élément chauffant (21) est disposé dans l'espace de refroidissement (3). 10
8. Dispositif de refroidissement (1) selon la revendication 7, **caractérisé en ce que** l'élément chauffant est placé sous une plaque chauffante (21), la plaque chauffante (21) comportant plusieurs passages (22) qui permettent une circulation de gaz. 15
9. Dispositif de refroidissement (1) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce qu'**une cloche de protection amovible (4) est placée sur l'espace de refroidissement (3). 20
10. Dispositif de refroidissement (1) selon la revendication 9, **caractérisé en ce que** la cloche de protection (4) est au moins partiellement transparente. 25
11. Dispositif de refroidissement (1) selon la revendication 9 ou 10, **caractérisé en ce que** la cloche de protection (4) comprend un sas à échantillons (5). 30
12. Dispositif de refroidissement (1) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** sur la face inférieure de la cloche de protection (4) et/ou sur la face supérieure de l'espace de refroidissement (3) est agencée une sortie de gaz froid (9), par l'intermédiaire de laquelle le fluide de refroidissement et/ou le gaz froid peut s'échapper de l'espace de refroidissement (3). 35
13. Dispositif de refroidissement (1) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé par** 40
 - un capteur de température (19) disposé dans l'espace de refroidissement (3) afin de mesurer la température dans l'espace de refroidissement (3),
 - une soupape de fluide de refroidissement (12) pouvant être commandée, destinée au réglage de la quantité de fluide de refroidissement alimenté, 45
- un régulateur de température (18) servant à réguler la température dans l'espace de refroidissement (3), le régulateur de température (18) étant relié côté entrée au capteur de température (19) et côté sortie à la soupape de fluide de refroidissement (12). 50
14. Dispositif de refroidissement (1) selon la revendication 13, **caractérisé en ce que** le régulateur de température (18) est relié à la soupe de fluide de refroidissement (12) par l'intermédiaire d'un générateur de rythme (17), le générateur de rythme (17) ouvrant et fermant alternativement la soupape de fluide de refroidissement (12). 55
15. Dispositif de refroidissement (1) selon la revendication 13 ou 14, **caractérisé en ce que** le capteur de température (19) est disposé sur une position de traitement dans l'espace de refroidissement (3).
16. Dispositif de refroidissement (1) selon l'une quelconque des revendications précédentes, **caractérisé en ce que** le fluide de refroidissement est de l'azote liquide.
17. Utilisation d'un dispositif de refroidissement (1) selon l'une quelconque des revendications précédentes en vue d'analyser, de traiter et/ou de manipuler un échantillon cryogénique.



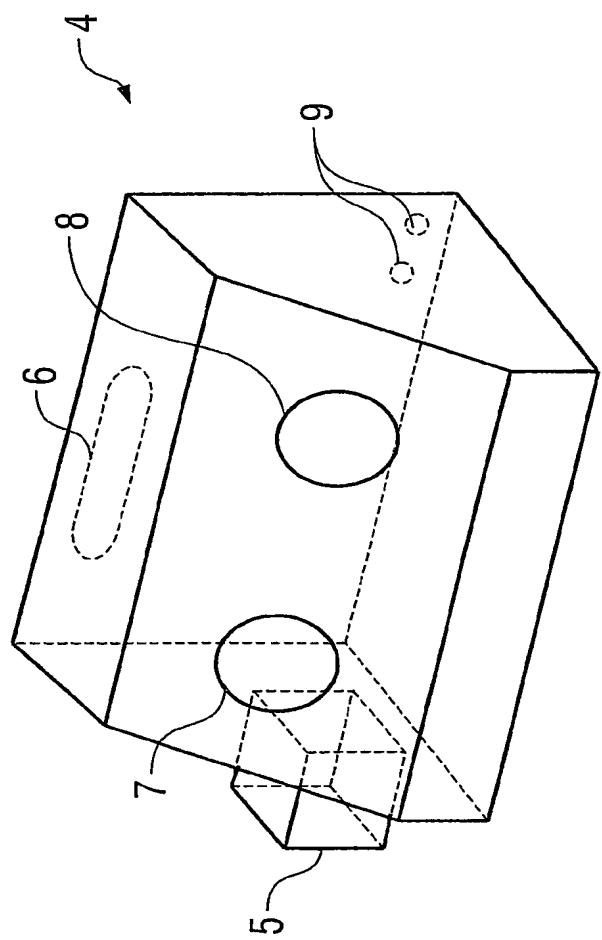


FIG 2

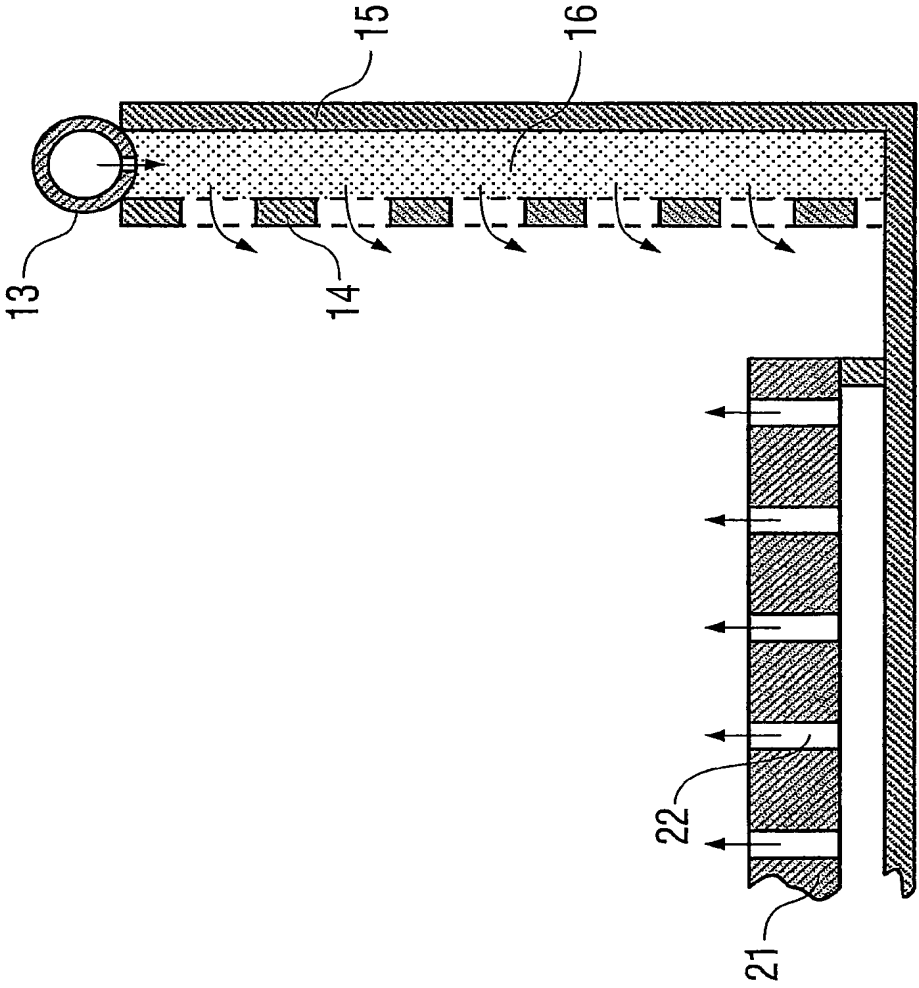


FIG 3

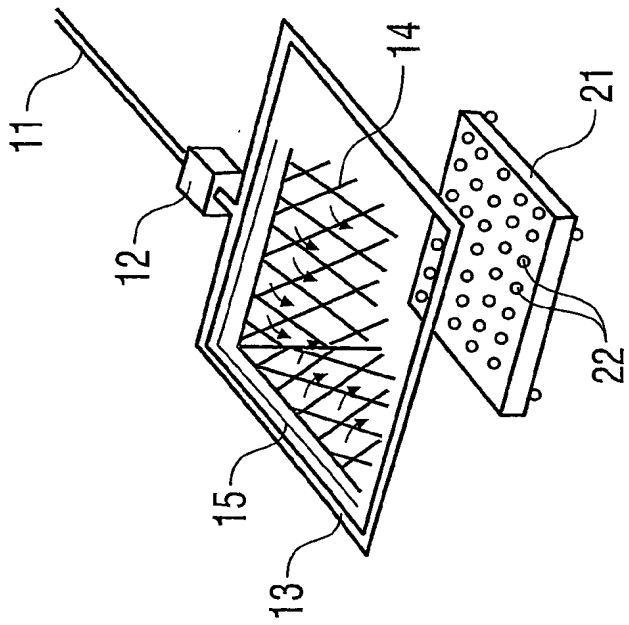


FIG 4

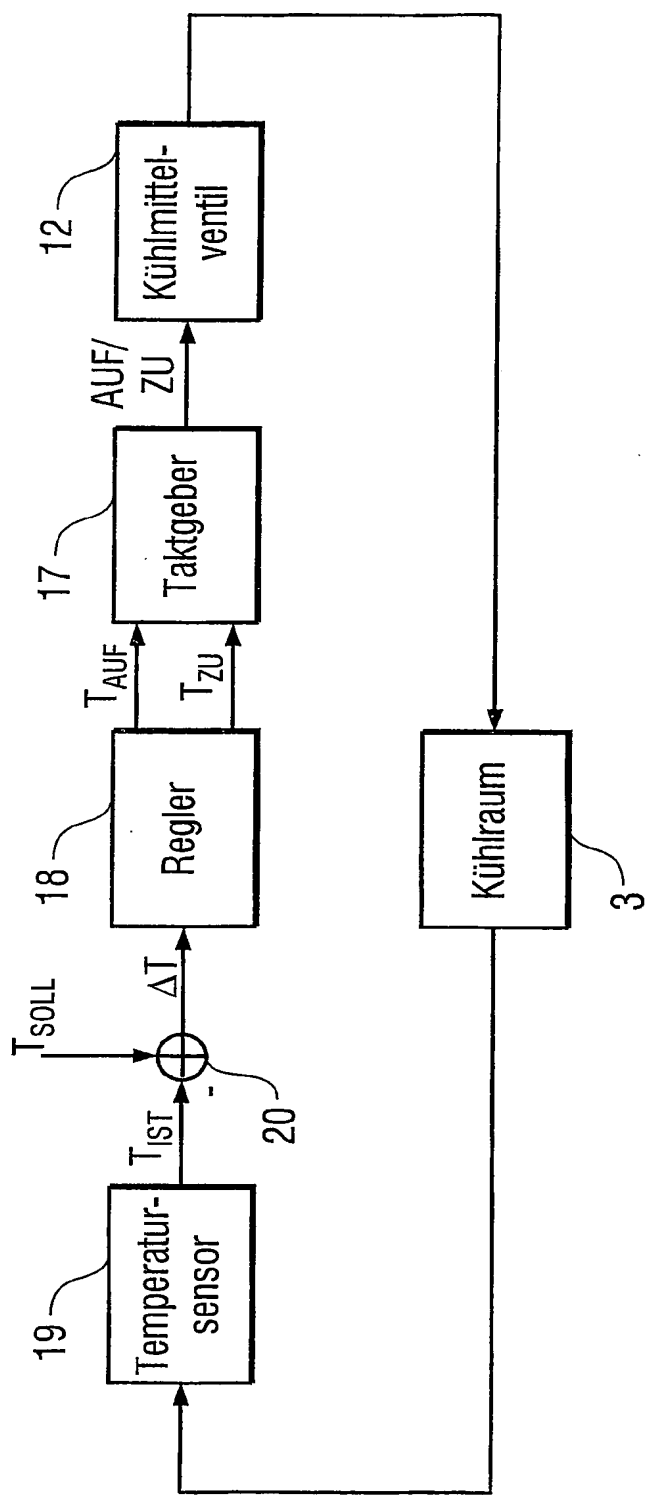


FIG 5

IN DER BESCHREIBUNG AUFGEFÜHRTE DOKUMENTE

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde ausschließlich zur Information des Lesers aufgenommen und ist nicht Bestandteil des europäischen Patentdokumentes. Sie wurde mit größter Sorgfalt zusammengestellt; das EPA übernimmt jedoch keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

In der Beschreibung aufgeführte Patentdokumente

- US 2003066639 A1 [0006]
- EP 0301168 A [0007]
- US 5601143 A [0008]
- US 4680945 A [0008]
- US 2003140648 A1 [0008]